

## Ophthalmic composition having prolonged residence time in the eye

Patent Number: EP0801948  
Publication date: 1997-10-22  
Inventor(s): BELLMANN GUENTHER DR (DE); CLAUS-HERZ GUDRUN DR (DE)  
Applicant(s): MANN GERHARD CHEM PHARM FAB (DE)  
Requested Patent:  EP0801948  
Application Number: EP19970103736 19970306  
Priority Number (s): DE19961014823 19960415  
IPC Classification: A61K9/00  
EC Classification: A61K9/00M16, A61K31/07  
Equivalents: AU2024697, AU714093, BR9708669, CA2251982, CN1215988,  DE19614823,  
JP2000508646T, PL328656,  WO9738674

### Abstract

An ophthalmic compound with an extended dwell time on the eye, especially in the form of a drip gel, a salve or the like, containing a fluid base of increased viscosity and a preserving agent and possibly one or more active agents and common additives, like isotoning agents, substances for adjusting the pH, etc. According to the invention, the preserving agent consists essentially of a benzyl lauryl dimethyl ammonium salt. The invention also relates to the use of a benzyl lauryl dimethyl ammonium salt as a preserving agent in the production of ophthalmic compounds intended for repeated use over long periods and/or formulated for extended dwell time on the eye after each application, by means of which irritations of and/or tissue damage to the eye are prevented.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## Claims

1. Ophthalmische Zusammensetzung mit verlängerter Verweilzeit am Auge, insbesondere in Form eines tropfbaren Gels, einer Salbe oder dergleichen, enthaltend einen fliessfähigen Träger mit erhöhter Viskosität und ein Konservierungsmittel, sowie gegebenenfalls einen oder mehrere Wirkstoffe und übliche Zusätze, wie Isotonisierungsmittel, Substanzen zur Einstellung des pH-Wertes, etc., dadurch gekennzeichnet, dass das Konservierungsmittel im wesentlichen von einem Benzylauryldimethylammonium-Salz gebildet wird.
2. Ophthalmische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung als Träger eine wässrige, tropfbare Gelbasis aufweist.
3. Ophthalmische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger der Zusammensetzung wenigstens ein viskositätserhöhendes synthetisches oder natürliches Polymer in wässriger Lösung oder Dispersion enthält.
4. Ophthalmische Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymer ein Carboxyvinylpolymer; insbesondere ein Carboxypolyethylen, oder ein Ethylen-Maleinanhydrid-Copolymer umfasst.
5. Ophthalmische Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymer ein Cellulosederivat, ein natürliches Gummi wie Xanthan, ein Dextranderivat oder dergleichen umfasst.
6. Ophthalmische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der flüssige Anteil der Zusammensetzung als einphasige wässrige Flüssigkeit vorliegt.
7. Ophthalmische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der flüssige Anteil der Zusammensetzung als zweiphasige Flüssigkeit, vorzugsweise als O/W-Emulsion vorliegt.
8. Ophthalmische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Konservierungsmittel Benzylauryldimethylammoniumchlorid ist.
9. Ophthalmische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration des Konservierungsmittels, bezogen auf die Gesamtmenge der Zusammensetzung, zwischen 0,001 Gew.-% und 0,5 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 0,01 Gew.-% und 0,05 Gew.-% liegt.
10. Ophthalmische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung als Wirkstoff Vitamin A enthält.
11. Ophthalmische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,1 bis 0,5 Gew.-% Carboxypolyethylen, 0,0005 bis 0,05 Gew.-%, bevorzugt 0,001 bis 0,01 Gew.-% Benzylauryldimethylammoniumchlorid, 0,1 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 1 bis 5 Gew.-% Sorbitol, sowie Alkalihydroxid bzw. Säure zur Einstellung eines physiologisch akzeptablen pH-Wertes und im übrigen Wasser umfasst.
12. Verwendung eines Benzylauryldimethylarnimonium-Salzes als Konservierungsmittel zur Herstellung ophthalmischer Zusammensetzungen, die zur wiederholten Anwendung über längere Zeiträume bestimmt sind und/oder für eine längere Verweildauer am Auge nach jeder Anwendung formuliert sind, wodurch Irritationen und/oder Gewebeschädigungen des Auges vermieden werden.
13. Verwendung von Benzylauryldimethylammoniumchlorid gemäss Anspruch 12.

14. Verwendung des Konservierungsmittels gemäss Anspruch 12 oder 13 für mit wenigstens einem Wirkstoff versehene Augentropfen.

15. Verwendung des Konservierungsmittels gemäss Anspruch 12 oder 13 für eine künstliche Tränenflüssigkeit.

Data supplied from the [esp@cenet](mailto:esp@cenet) database - I2

## Description

Die Erfindung betrifft eine ophthalmische Zusammensetzung mit verlängerter Verweilzeit am Auge, insbesondere in Form eines tropfbaren Gels, einer Salbe oder dergleichen, enthaltend einen flüssigen Träger mit erhöhter Viskosität und ein Konservierungsmittel, sowie gegebenenfalls einen oder mehrere Wirkstoffe und übliche Zusätze, wie Isotonisierungsmittel, Substanzen zur Einstellung des pH-Wertes, etc.. Außerdem betrifft die Erfindung die Verwendung eines Benzylauryldimethylammoniumsalzes zur Herstellung von ophthalmischen Zusammensetzungen.

Ophthalmische Zusammensetzungen können, wie andere pharmazeutische Präparate auch, durch Mikroorganismen der unterschiedlichsten Art verunreinigt sein. Es muss vermieden werden, dass solche Mikroorganismen bei der Anwendung der ophthalmischen Zusammensetzung in das Auge und auf die Augenschleimhäute gelangen können. Ophthalmische Präparate müssen daher hohen Anforderungen an die Sterilität gerecht werden. Aus diesem Grund wird die Herstellung derartiger Präparate grundsätzlich unter Sterilbedingungen durchgeführt.

Um die Sterilität und insbesondere die Lagerfähigkeit von ophthalmischen Präparaten, die nicht zum sofortigen Gebrauch bestimmt sind, zu erhöhen, werden diesen Konservierungsmittel zugefügt. Diese müssen dabei einerseits eine hinreichend keimtötende Wirkung aufweisen, um die dauerhafte Sterilität des Präparates zu sichern, andererseits dürfen sie nicht selbst zu Irritationen oder Gewebeschädigungen des, häufig ja schon vorgeschiedenen, Auges führen.

Besonders kritisch sind diese Anforderungen bei ophthalmischen Zusammensetzungen, die über längere Zeiträume (einen oder mehrere Tage und länger) wiederholt angewendet werden müssen, so dass sich andauernd ein Konservierungsmittel-Spiegel im Auge einstellt. Hier ist die Gefahr von Reizungen oder sogar Gewebeschädigungen durch das Konservierungsmittel besonders hoch.

Ähnliches gilt für solche ophthalmischen Zusammensetzungen, die nach einmaliger Anwendung eine (im Vergleich mit leicht durch Tränenflüssigkeit auswaschbaren Präparaten, wie z.B. üblichen wässrigen Tropf-Lösungen) verlängerte Verweildauer am bzw. im Auge zeigen. Solche Präparate sind hinsichtlich ihrer Konsistenz mit erhöhter Viskosität eingestellt. Ein Beispiel sind durch Zugabe wasserlöslicher Polymere gelartig verdickte wässrige Präparate, insbesondere sogenannte tropfbare Gele. Ein anderes Beispiel sind die bekannten Salben, meist in Form von streichfähigen Emulsionen.

Als Konservierungsmittel sind für solche Zwecke z.B. Thiomersal, Centrimid, und dgl. Substanzen im Einsatz.

Ein anderes häufig vorgeschlagenes Konservierungsmittel für ophthalmische Präparate ist Benzalkoniumchlorid.

Benzalkoniumchlorid ist der internationale Freiname für N-alkyl-N-benzyl-N,N-dimethylammoniumchlorid, mit Alkylresten zwischen C8H17 und C18H37. Benzalkoniumchlorid wird üblicherweise aus natürlichen Fetten oder Ölen gewonnen und ist, in Abhängigkeit von den verwendeten Rohstoffen, ein Gemisch wechselnder Zusammensetzung der zuvor beschriebenen quaternären Verbindungen.

In dieser Anmeldung wird, soweit nichts anderes angegeben ist, mit dem Begriff "Benzalkonium" immer ein solches Gemisch mit unterschiedlichen Alkylresten gemeint, wobei die Anzahl der Kohlenstoffatome im Alkylrest von C8 bis C18 variiert.

In der US-Patentschrift US 40 53 628 wird eine klare Lösung von Natriumcromoglicat offenbart, die mit einer Vielzahl von Konservierungsmitteln versehen sein kann. Vorgeschlagen und exemplifiziert wird neben Thiomersal, Centrimid, Benzethoniumchlorid und anderen, auch Benzalkoniumchlorid. Die Möglichkeit, die Viskosität solcher Lösungen einzustellen, wird allgemein erwähnt; die Beispiele betreffen jedoch ausschließlich Lösungen ohne viskositätsändernde Zusätze. Die Gefahr von Augenreizungen durch das Konservierungsmittel wird in dieser Veröffentlichung nicht angesprochen.

Aus der US-Patentschrift US 42 71 143 ist es bereits bekannt, ein ophthalmisches Gel zur verzögerten Wirkstofffreisetzung mit Benzalkoniumchlorid zu konservieren. Über Augenreizungen bei der

71 143 beschrieben werden, dauerten jeweils nur einige Stunden. Dies ist eventuell der Grund, warum die Probleme, die bei solchen Gelen in der länger dauernden Anwendung auftreten, anscheinend nicht beobachtet wurden.

Benzalkoniumchlorid besitzt ausgezeichnete antiseptische Eigenschaften auch in ophthalmischen Präparationen, insbesondere in wässrigen ophthalmischen Präparationen. Jedoch weist Benzalkoniumchlorid, wie sich seit Veröffentlichung der vorgenannten Patentschriften gezeigt hat, eine schlechte Verträglichkeit auf, die zu Irritationen und sogar Läsionen des Auges führen kann. B. Lopez et al. (Current Eye Research, 1991, 10 (7,645 bis 656) berichten über die schädigende Wirkung von Konservierungsmitteln in künstlichen Tränenflüssigkeiten auf die Hornhaut (Cornea) bei Kaninchen. Die Wirkung von Tränenflüssigkeiten, die mit 0,01% Benzalkoniumchlorid, 0,001% Polyquat oder 0,004% Thiomersal konserviert waren, wurde in Bezug gesetzt zu einer Vergleichsgruppe, bei der die künstliche Tränenflüssigkeit ohne Konservierungsmittel verwendet wurde.

Als Mass für die Schädigung der Cornea wurde die Steigerung der Aufnahmefähigkeit für Carboxyfluorescein gewählt. Künstliche Tränen, die Polyquat oder Thiomersal enthielten, bewirkten eine bis zu vierfache Aufnahmesteigerung. Künstliche Tränen, die Benzalkoniumchlorid enthielten, bewirkten eine etwa 10 bis 100-fache Aufnahmesteigerung.

Elektronenmikroskopische Kontrolluntersuchungen belegten, dass die Steigerung der Aufnahmefähigkeit für Carboxyfluorescein mit einer verstärkten Zellschädigung in der Cornea einhergingen. Im Ergebnis wurde von der Verwendung von Benzalkoniumsalzen für Ophthalmica dringend abgeraten.

In jüngerer Vergangenheit hat sich das Interesse einzelnen Komponenten des Benzalkoniums zugewandt. So beschreibt die JP-A 1246227 ein Verfahren zur Vermeidung von Inkompatibilitäten in flüssigen wässrigen ophthalmischen Zusammensetzungen, insbesondere Augentropfen, die Benzalkoniumchlorid enthalten. Eine Vielzahl von medizinischen Wirkstoffen zeigt in der Darreichungsform als wässrige Lösung eine Inkompatibilität mit Benzalkoniumchlorid, die zur Bildung und Ausflockung von löslichen Verbindungen führt. Eine Verwendung von Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel ist in derartigen wässrigen Zusammensetzungen daher nicht möglich. Bei Verwendung von nahezu reinem Benzylauryldimethylammoniumchlorid, also dem C12-Homologen aus dem Benzalkoniumchlorid-Gemisch treten die beschriebenen Inkompatibilitäten nicht auf. Eine Konservierung von Augentropfen, deren Wirkstoff inkompabil mit Benzalkoniumchlorid wäre, ist somit mittels Benzylauryldimethylammoniumchlorid möglich.

Dieser Stand der Technik betrifft nicht das Problem der mangelnden Augenverträglichkeit von Benzalkoniumchlorid.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine ophthalmische Zusammensetzung der eingangs genannten Art bereitzustellen, die eine gute Verträglichkeit gegenüber dem Auge, auch bei andauernder Einwirkung, aufweist und die Nachteile des Standes der Technik überwindet, ohne dabei die vorteilhaften Wirkungen der Benzalkoniumsalze als Konservierungsmittel aufzugeben.

Die Lösung dieser Aufgabe wird erfindungsgemäß durch die Merkmale der unabhängigen Ansprüche ermöglicht.

Die abhängigen Ansprüche definieren vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung.

Es wurde überraschend festgestellt, dass bei der Verwendung von Benzylauryldimethylammonium-Salzen als Konservierungsmittel in ophthalmischen Präparaten deutlich weniger oder gar keine Irritationen und Läsionen des Auges auftreten, die jedoch bei Verwendung anderer Konservierungsmittel, einschließlich Benzalkoniumchlorid, beobachtet werden.

Die Erfindung macht es daher insbesondere möglich, solche ophthalmischen Zusammensetzungen zu konservieren, die eine im Vergleich mit Augentropfen oder dergleichen verlängerte Verweilzeit am Auge haben sollen. Insbesondere können so tropfbare Gele, Salben und dergleichen geschaffen werden, die nach einmaliger Anwendung sehr lange auf das Auge einwirken, weil sie nur langsam durch die Tränenflüssigkeit ausgewaschen werden, wobei das Konservierungsmittel alle Vorteile des bekannten Benzalkoniumchlorids aufweist, ohne aber zu dessen augenreizender oder sogar augenschädigender Wirkung zu führen.

Vorzugsweise handelt es sich bei den erfindungsgemäßen ophthalmischen Zusammensetzungen um

solche, die als Träger eine wässrige, tropfbare Gelbasis aufweisen. Dabei wird man in bekannter Weise ein Viskositätserhöhendes synthetisches oder natürliches Polymer in wässriger Lösung oder wässriger Dispersion einsetzen.

Hierfür eignen sich insbesondere die als Gelbildner bereits bekannten Carboxyvinylpolymere, insbesondere Carboxypolymethylene, die unter der Marke "Carbopol" im Handel erhältlich sind. Alternativ lassen sich die unter der Marke "EMA" im Handel erhältlichen Ethylen-Maleinsäureanhydrid-Copolymere einsetzen.

An natürlichen Polymeren eignen sich insbesondere die diversen, wiederum für ophthalmische Gele bereits bekannten Cellulosederivate, insbesondere Alkylcellulosen, Hydroxycellulosen, Hydroxyalkylcellulosen, etc.. Mit Vorteil lassen sich zusätzlich oder alternativ natürliche Gummis verwenden, wie beispielsweise Guar-Gummi, Xanthan-Gummi, usw.. Weitere Beispiele für erfundungsgemäß vorteilhaft verwendbare natürliche Polymere sind Dextran und seine Derivate.

Es kann vorteilhaft sein, die erfundungsgemäße ophthalmische Zusammensetzung als grundsätzlich einphasige wässrige Flüssigkeit zu formulieren, in der die weiteren Bestandteile gelöst oder als dispergierte Teilchen auftreten.

Alternativ und oft noch vorteilhafter kann die Zusammensetzung als zweiphasige Flüssigkeit aufgebaut werden, mit einer wässrigen und einer hydrophoben Phase. Besonders wenn das Präparat bestimmte Wirkstoffe, wie etwa Vitamin A enthält, wird man es vorziehen, eine kontinuierliche wässrige Phase mit darin emulgierten Tröpfchen der hydrophoben Phase vorzusehen. Als hydrophobe Phase eignen sich Öle, mittelkettige Triglyceride, usw.. Insbesondere bei Präparaten, die als Wirkstoff Vitamin A enthalten, wird man mit Vorteil mittelkettige Triglyceride als hydrophobe Phase anwenden.

Die Konzentration des Benzylauryldimethylammonium-Salzes entspricht den üblichen Konzentrationen, wie sie für Benzalkoniumchlorid angesetzt werden. Das Benzylauryldimethylammonium-Salz ist vorzugsweise einfach das Chlorid.

Neben den soeben beschriebenen ophthalmischen Zusammensetzungen, die für eine längere Verweildauer am Auge nach jeder Anwendung formuliert wurden, lässt sich der Vorteil der Erfindung auch für solche ophthalmischen Zusammensetzungen nutzen, die zwar keine Viskositätserhöhenden (und damit das Auswaschen verzögern) Bestandteile enthalten, aber über längere Zeiträume wiederholt angewendet werden müssen und so ebenfalls zu einem dauernd erhöhten Konservierungsmittel-Spiegel im Auge führen. Auch solche Präparate können, wenn schädigende Konservierungsmittel enthalten sind, zu Irritationen oder sogar Gewebeschädigungen führen und daher lässt sich auch für solche Präparate der erfundungsgemäße Vorteil nutzen, indem statt dieser Konservierungsmittel das Benzylauryldimethylammonium-Salz als Konservierungsmittel eingesetzt werden.

Beispiele hierfür sind nicht nur Augentropfen, sondern auch künstliche Tränenflüssigkeit, wie bei dem von Lopez et al berichteten Versuch.

Die folgenden Ausführungsbeispiele dienen nur der Erläuterung der Erfindung und stellen keinerlei Einschränkung dar.

#### Beispiel 1

Ophthalmische Zusammensetzung mit 0,01% Benzylauryldimethylammoniumchlorid.

Ansatzgrösse: 2 kg

Columns=2

Head Col 1: Bestandteile

Head Col 2: Menge in Gramm

Carbopol 920 NF 4,00

Benzylauryldimethylammoniumchlorid 0,2000

Sorbitol 80 00

NaOH, fest 1,57  
Wasser (Rest bis Ansatzgrösse)

## Beispiel 2

Ophthalmische Zusammensetzung mit 0,005% Benzylauryldimethylammoniumchlorid.

Ansatzgrösse: 2 kg

Columns=2

Head Col 1: Bestandteile  
Head Col 2: Menge in Gramm  
Carbopol 980 NF 4,00  
Benzylauryldimethylammoniumchlorid 0,1000  
Sorbitol 80,00  
NaOH, fest 1,57  
Wasser (Rest bis Ansatzgrösse)

Mit den Zusammensetzungen gemäss Beispiel 1 und 2 wurden Langzeittests an Versuchskaninchen (Charles River) durchgeführt. Parallel wurden mit einer entsprechenden Kontrollgruppe Vergleichsversuche durchgeführt, bei denen in jeder Hinsicht gleiche Zusammensetzungen eingesetzt wurden, die sich jedoch hinsichtlich des Konservierungsmittels unterschieden. Statt Benzylauryldimethylammoniumchlorid wurde einerseits Benzalkoniumchlorid in gleicher Konzentration, andererseits Thiomersal (Standardkonzentration) = 40 µg/mg verwendet.

Die Versuchsdauer betrug 5 Wochen.

Am Ende des Versuchs zeigten sieben von acht Kaninchen der Kontrollgruppe, die mit der Thiomersal-konservierten Zusammensetzung behandelt worden war, starke Irritationen, teilweise auch Läsionen am Auge.

Bei der Kontrollgruppe, die ein mit Benzalkoniumchlorid konserviertes Präparat erhielt, zeigten alle Kaninchen am Ende der Untersuchung starke Irritationen, teilweise Gewebeschädigungen am Auge.

Hingegen führten die ophthalmischen Zusammensetzungen gemäss den erfindungsgemässen Beispielen 1 und 2 bei keinem Kaninchen am Ende der Versuchsdauer zu einer feststellbaren Irritation des Auges. Ebenfalls wurden keinerlei Gewebeschädigungen beobachtet.

Data supplied from the esp@cenet database - 12